Aus dem Zentrum der Hygiene der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
– Abteilung für Medizinische Mikrobiologie –
Leiter: Prof. Dr. med. H. Knothe

DAS VERHALTEN DER DARMFLORA UNTER THERAPIE MIT CEFOTAXIM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
HARTMUT REUS
aus Hanau am Main

Frankfurt am Main
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0046

Aus dem Zentrum der Hygiene der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
-Abteilung für Medizinische Mikrobiologie-
Leiter Prof. Dr. med. H. Knothe

DAS VERHALTEN DER DARMFLORA UNTER THERAPIE MIT CEFOTAXIM

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Hartmut Reus
aus Hanau am Main

Frankfurt am Main 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. med. H.J. Müller

Referent : Prof. Dr. med. H. Knothe

Korreferent : Prof. Dr. med. W. Stille

Tag der mündlichen Prüfung : 23.06.1983

I. Einleitung

Die menschliche Darmflora, deren qualitative und quantitative Zusammensetzung sowohl durch zahlreiche physiologisch-chemische Faktoren als auch durch verschiedene Umweltbedingungen (Nahrung u.a.) beeinflußt wird, bildet ein eigenes "mikroökologisches System". Dieses zeichnet sich einerseits durch eine relative Konstanz aus, befindet sich aber andererseits in einem äußerst labilen Fließgleichgewicht. Dies gilt in besonderem Maße für die unteren Dünndarmabschnitte und den Dickdarm.

Die normale Darmflora, um dies noch einmal kurz zu umreißen, besteht hauptsächlich (90 - 99% der in Bakterienkulturen identifizierten Stuhlflora) aus gramnegativen, nicht sporenbildenden, anaeroben Bakterien aus der Familie der Bacteroidaceae und anaeroben, grampositiven Lactobakterien (Hoffmann 1966).
Andere Mikroorganismen, z.B. Clostridien und Enterokokken sind in der Regel nur in geringen Konzentrationen nachweisbar, während man Enterobacteriaceae in Konzentrationen von 10^7 - 10^8/g Faeces findet. Falls, was bei vielen

Individuen zutrifft, weitere Keime, z.B. Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken, verschiedene Typen von Candida, gefunden werden, dann nur vorübergehend und in niedrigen Konzentrationen.

Die normale Darmflora und ihre physiologische Schwankungsbreite ist im Zusammenhang mit meiner Arbeit insofern von Interesse, als ohne ihre Kenntnis eine korrekte Analyse der Antibiotikawirkung auf die Mikroökologie des Darmes nicht möglich ist.

Wie man bereits seit langem weiß, kommt es im Verlauf der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit vom Wirkungsspektrum des jeweiligen Präparats sowie von der Art der Applikation und Höhe der täglichen Dosis zu reproduzierbaren Keimverschiebungen in der Darmflora. So können bestimmte Keimarten inhibiert werden, was in Verbindung mit indirekten Effekten über bestimmte Regulationsmechanismen (z.B. Selektion R-Faktor-tragender Bakterienstämme, Änderungen im Resistenzverhalten durch Übertragung extrachromosomaler Resistenzfaktoren) zur Einstellung eines neuen "Fließgleichgewichts" führt (Knothe und Wiedemann 1965). Auf diese Weise können Organismen, die zur residenten Darmflora gehören, ausgerottet und durch andere Keime ersetzt werden. Diesen Vorgang der Keimverschiebung unter Antibiotikatherapie bezeichnet man als "Ablösephänomen" (Knothe 1963).

Besonders gut untersucht sind die Veränderungen der Darmflora unter Therapie mit den älteren Tetracyclinen (Chlortetra-

cyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin), später wurden aber mit fast allen Stoffklassen derartige Untersuchungen vorgenommen. Eine zusammenfassende Sichtung ist dem Übersichtsreferat von Knothe, Seeliger und Schröder(1970) zu entnehmen. Weniger gut - besonders im Vergleich zu Tetracyclinen und Penicillinderivaten - ist bisher das Verhalten der Darmflora unter Cephalosporinen untersucht. Dies gilt auch für die in die Therapie in den letzten Jahren neu eingeführten Cephalosporine.
Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es daher, das Verhalten der Flora unter Therapie mit einem neuen Vertreter dieser Stoffklasse, dem Cefotaxim, zu untersuchen. Bisher ist das Cefotaxim, sieht man von der auf pädiatrischem Krankengut basierenden Studie von Lambert-Zechovsky e.a. (1981) einmal ab, in dieser Hinsicht ebenfalls weniger gut untersucht.

In der durchgeführten Studie wurde die Stuhlflora von Patienten untersucht, die aus unterschiedlichen Indikationen auf verschiedenen Stationen der Universitätsklinik Frankfurt stationär behandelt wurden. Alle Patienten wurden mit Cefotaxim behandelt; entweder als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Antibiotika.

Häufig wird Cefotaxim als Vertreter der "3.Generation

der Cephalosporine" vorgestellt. Das Konzept von Generationen ist aber in wissenschaftlicher Hinsicht nicht haltbar, da die antibiotische Potenz - und die therapeutische Effektivität - eines Antibiotikums nicht mit dem Zeitpunkt korreliert, an dem es erstmals auf dem Markt auftaucht. Bei den"Generationen"handelt es sich letztlich vor allem um einen irreführenden Schachzug der Werbung (Knothe und Dette).
Hingegen ist eine Einteilung wertvoll, die die parenteral zu applizierenden Cephalosporine auf der Basis von Struktur, antibiotischer Aktivität und metabolischer Stabilität gruppiert. Eine solche Einteilung ist von Knothe und Dette (1982) geschaffen worden; in ihr wird Cefotaxim der Gruppe 2 zugeordnet und ist deren einziger Vertreter.
Von Stille und Simon (1982) wird eine Gruppenbildung mit jeweils einer representativen Verbindung vorgeschlagen - ein Einteilungsprinzip, das vor allem für die Klinik praktisch ist. Hierbei umfaßt die Cefotaxim-Gruppe außer Cefotaxim noch Ceftriaxon, Ceftizoxim, Cefmenoxim, Lamoxactam, Cefoperazon und Ceftazidim.

Pharmakologisch bedeutsam ist, daß bei Cefotaxim an C-7 die Acetamido-Gruppe zwei wichtige Substituenten besitzt: Einerseits einen heterocyclischen Ring und

andererseits insbesondere eine Methoxyimino-Gruppe, die eine hohe ß-lactamase Resistenz gewährleistet.

II. Material und Methodik

a. Rahmenbedingungen der Studie

Untersucht wurden die Stuhlproben von insgesamt 36 Patienten, die in den Monaten Februar bis Juli 1980 aus unterschiedlichen Indikationen auf verschiedenen Stationen des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main in stationärer Behandlung waren. Alle Patienten erhielten Cefotaxim; entweder als einziges Antibiotikum oder in Kombination mit weiteren Antibiotika.

Bei längerer Liegedauer erfolgte die Abnahme der Stuhlproben von den einzelnen Patienten in Abständen von durchschnittlich fünf Tagen. Die einzelnen Stuhlproben wurden stets frisch verarbeitet.

b. Identifikation der Keime und Bestimmung der Keimkonzentration

Von der frisch angelieferten Stuhlprobe wurde 1 Gramm Faeces mit der Präzisionswaage abgewogen, im Verhältnis 1 : 100 mit steriler Kochsalzlösung versetzt und mit einem Ultra-Turrax-Gerät in Suspension gesetzt.
Die Ausgangskonzentration von 10^{-2}, wurde in Zehnerschritten bis auf 10^{-7} weiter verdünnt. Jeweils 0,05 ml Lösung jeder einzelnen Verdünnungsstufe wurden auf Agarplatten aufgetragen und anschließend für 24 Stunden bei einer Temperatur von 37°C aerob bebrütet.
Erfaßt werden sollten ausschließlich Enterobacteriaceae, Keime der Pseudomonas-Gruppe sowie Enterokokken.

Hingegen wurden Bifidus-Bakterien und Bakterien der Bacteroides-Gruppe aus äußeren Gründen nicht untersucht.
Als Selektivmedium für die Enterobacteriacae und die Keime der Pseudomonas-Gruppe wurde deshalb McConkey-Agar (Oxoid), für die Enterokokken TKT-Agar gewählt.
Parallel zu den Platten mit reinem McConkey-Agar (d.h.ohne Zusätze) wurden, um Aussagen über das

Resistenzverhalten der Keime machen zu können, darüberhinaus Agarplatten mit Zusatz von Cefotaxim (C), Ampicillin (A) und Tetracyclin (T) angefertigt. Die Platten mit Zusatz von Ampicillin und Tetracyclin dienten auch dazu, vergleichende Aussagen gegenüber Cefotaxim zu machen.

Somit fanden folgende Nährmedien Anwendung:

	in Tabellen benutztes Symbol
1) Mc-Conkey-Agar (Reinsubstanz)	M
2) Mc-Conkey-Agar mit Zusatz von 10µg Cefotaxim pro ml Agar	C
3) Mc-Conkey-Agar mit Zusatz von 20µg Ampicillin pro ml Agar	A
4) Mc-Conkey-Agar mit Zusatz von 20µg Tetracyclin pro ml Agar	T
5) TKT-Agar	TKT

Nach Bebrüten der Agar-Platten wurden zur Bestimmung der Keimzahlen der jeweiligen Spezies diejenigen Kulturen ausgezählt, auf denen sich möglichst viele, aber noch gut abgrenzbare Kolonien befanden.
Unter Berücksichtigung der Verdünnungsstufe der Lösung, mit der die zur Auszählung verwendete Platte beimpft worden war, ergab sich die absolute Keimzahl pro Gramm Faeces.

Keime wie Staphylokokken, Candida etc. wurden nicht quantitativ ausgewertet.

Die in der beschriebenen Weise ausgezählten Keimarten, die sich zunächst nur nach Art, Form, Größe und Farbe der Kolonien voneinander unterschieden, also noch nicht identifiziert waren, wurden dann auf Chinablau-Lactose-Agar isoliert und nach erneuter Bebrütung identifiziert.

Bei den Enterobacteriaceae wurde hierbei im Interesse einer sicheren Zuordnung die biochemische Differenzierung mit Hilfe der Enterotube^{R} (Roche) gewählt. Die Bestimmung erfolgte nach dem Encise-System in Anlehnung an die Methode von Edwards und Ewing.

III. Ergebnisse

a. Allgemeine Angaben und Befunde

Betrachtet man die Krankheiten, die zur stationären Aufnahme der 36 Patienten führten, ergibt sich ein relativ heterogenes Spektrum. Bei Zuordnung des bei den einzelnen Patienten im Vordergrund stehenden Leidens zu bestimmten Krankheitsgruppen zeigt sich, daß operative Eingriffe und deren Komplikationen mit 13 Fällen die größte Gruppe bilden, gefolgt von Erkrankungen von Leber- und Gallewegen (8 Fälle), hämtologischen Erkrankungen (6 Fälle), Erkrankungen von Niere und Harnblase (5 Fälle). Ferner litten 3 Patienten an Infektionen unterschiedlicher Art, 1 Patient an Pleuraergüssen unklarer Genese. Gemeinsam ist aber allen Fällen, daß sich schwere Infektionen einstellten - fast immer als Komplikationen eines Grundleidens -, die zur Behandlung mit einem wirksamen Antibiotikum mit breitem Spektrum führten. Wie bereits gesagt, wurde in jedem Falle Cefotaxim eingesetzt, entweder allein oder in Kombination mit weiterer Antibiotikatherapie.

Nähere Angaben zu den die einzelnen Patienten betreffenden Daten sind in der nachfolgenden Übersicht enthalten, die neben den Erkrankungen der jeweiligen Patienten auch deren Alter, die Anzahl ihrer Stuhlproben sowie Aufnahme- und Abgangsdatum aufführt. Außerdem ist vermerkt, ob eine Cefotaxim-Monotherapie* durchgeführt wurde oder ob Cefotaxim in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation** verabreicht wurde, bzw. ob eine Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung*** erfolgte.

* = Symbol

** = Symbol

*** = Symbol

Fall Nr	Alter	Aufnahmedatum 1980	Patientenzahl	Abgangsdatum 1980	Art der Antibiotika-Therapie	Diagnose(n)
1	81	18.02.	1	13.03.	△	extrahepatischer Verschlußikterus
2	44	05.02.	2	02.03.	△	Zustand nach Nephrektomie , Pneumonie
3	84	23.01.	1	01.03.	△	Cholelithiasis, normochrome Anämie
4	67	21.02.	3	06.03.	□	Cholelithiasis(am 29.02.Cholezystektomie)
5	54	21.02.	1	02.03.	□	Perikard-Erguß, Pleura-Erguß (Genese unklar)
6	36	24.02.	1	29.02.	○	multiple Frakturen, Staphylokokken-Amie
7	23	29.02.	2	13.03.	□	Morbus Crohn, Anus praeter
8	42	19.01.	3	18.03.	○	Malaria mit Hirnbeteiligung
9	75	01.03.	1	08.03.	○	Cholelithiasis, Choledochus-Sonde
10	58	13.02.	2	17.03.	□	Appendektomie, unklares Fieber
11	72	06.03.	1	13.03.	△	Colon-Ca, Hemikolektomie
12	72	09.03.	2	24.03.	△	Blasen-Tu '78, Nierenfisteln bds, Anus praeter
13	64	07.03.	2	29.03.	□	chron. lymphatische Leukämie
14	30	20.03.	1	30.03.	□	Pyelonephritis, Agranulozytose
15	82	29.03.	1	17.04.	□	Verdacht auf Gallenblasenempyem
16	39	24.03.	2	05.04.	○	Leberzirrhose, Ösophagusvarizen, Pneumonie
17	43	25.03.	1	30.03.	○	Pyelolithotomie
18	59	24.03.	1	30.03.	□	Nieren-Tu., Milzextirpation

Fall Nr.	Alter	Aufnahmedatum 1980	Beobachtungszahl	Abgangsdatum 1980	Art der Antibiotika-Therapie	Diagnose(n)
19	68	02.04.	1	05.04.	□	malignes Lymphom, unklares Fieber
20	73	01.04.	2	11.04.	□	chron. Pneumonie
21	67	01.04.	1	06.04.	△	Dialyse, Shunt-Thrombophlebitis
22	38	10.05.	1	12.05.	□	Niereninsuffizienz, Aspiration, intracerebrale Blutung
23	20	16.04.	2	24.04.	□	Lipoidnephrose, Niereninsuffizienz, Anämie, Pneumonie
24	61	25.04.	2	30.05.	□	Nierenfistel, Diarrhoe
25	48	24.05.	1	09.06.	△	akute undifferenzierte Leukämie
26	69	30.04.	1	26.05.	△	akuter Blastenschub einer chron.myeloischen Anämie
27	67	02.06.	1	15.06.	△	Cholelithiasis, Verschlußikterus
28	62	23.05.	1	05.06.	△	chron.myeloische Leukämie
29	66	06.06.	1	13.06.	□	Cholelithiasis, Verschlußikterus
30	25	13.06.	2	23.06.	□	Nierentransplantation (1976), Abstoßungsreaktion (1979), Aufnahme wegen Zystitis mit Fieber
31	56	28.05.	1	19.06.	□	Schocklunge, Tracheotomie
32	41	05.06.	1	24.06.	△	Dialyse (seit 1973), Explantation einer transplantierten Niere nach Abstoßungsreaktion, Leukopenie
33	58	27.06.	2	11.07.	△	Niereninsuffizienz, Dialyse, Pneunomie, Zustand nach Sepsis
34	40	16.06.	1	09.07.	○	malignes Lymphom, Leukozytose
35	57	03.07.	2	15.07.	□	Zustand nach BII-Operation, Verdacht auf Choledochusverschluß
36	50	07.07.	2	19.07.	□	Cholelithiasis, Cholecystitis

Aus der nachfolgenden Übersicht ergibt sich für die untersuchten Patienten folgende Altersverteilung:

Alter / Jahre	Anzahl der Patienten
bis 10	0
11 - 20	1
21 - 30	3
31 - 40	4
41 - 50	5
51 - 60	7
61 - 70	9
71 - 80	4
über 80	3

Es ergibt sich ein deutliches Überwiegen der älteren Jahrgänge.

Dies war - geht man von der Zuordnung zu den Krankheitsgruppen aus - zu erwarten gewesen, da der Häufigkeitsgipfel der meisten Krankheitsgruppen eher im höheren

Lebensalter liegt. Es läßt sich ferner sagen, daß bei den älteren Jahrgängen (51 und älter) häufiger internistische Krankheiten vorliegen, während bei den mittleren und jüngeren Jahrgängen vergleichsweise stärker chirurgische Eingriffe und deren Komplikationen dominieren.

Bei der Untersuchung der Stuhlproben fanden sich bei den einzelnen Patienten im Verlaufe des gesamten Zeitraumes der Studie diejenigen mit der angewandten Methode erfaßten Keimspezies (Enterobacteriaceae, Keime der Pseudomonas-Gruppe sowie Enterokokken), wie sie in der umseitig aufgeführten Zusammenstellung (Tabelle 4) angegeben sind.

Tabelle 4 : Übersicht über die während des gesamten Zeitraums der Studie identifizierten Keimarten *)s.S.12

Fall Nr	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter cloacae	Citrobacter freudii	/	Entero-kokken	Art der Antibiotika-Therapie *)	Besonderheiten
1			+	+			+	△	
2		+					+	△	
3		+					+	△	
4	+						+	□	
5	+						+	□	
6	+	+	+				+	○	
7	+						+	□	
8		+					+	○	
9		+	+				+	○	
10	+						+	□	
11	+	+					+	△	
12								△	keine Keime nachweisbar
13		+	+				+	□	
14							+	□	
15	+						+	□	
16	+	+					+	○	
17							+	○	
18	+						+	□	
19								□	keine Keime nachweisbar
20		+		+				□	
21							+	△	
22	+							□	
23							+	□	
24		+			+		+	□	
25	+						+	△	

*)s.S.1

Fall Nr	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter cloacae	Citrobacter freundii	/	Entero-kokken	Art der Antibiotikatherapie	Besonderheiten
26	+	+					+	△	
27	+						+	△	
28		+		+			+	△	
29							+	□	
30				+			+	□	
31							+	□	
32				+			+	△	
33		+		+			+	△	
34	+			+			+	○	
35	+	+					+	□	
36	+	+					+	□	

Teilt man die 36 Patienten bezüglich der Antibiotikamedikation in drei Gruppen auf, gehören 18 Patienten in die Gruppe derjenigen, die eine Cefotaxim-Monotherapie erhielten □ , 12 Patienten bilden die Gruppe derer, die mit Cefotaxim in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation behandelt wurden △ , während 6 Patienten zur Gruppe derer zu zählen sind, die eine Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung erhielten ○ Einen Vergleich ermöglicht Tabelle 5:

Keimspezies	□ absolut (Anzahl)	□ relativ (in %)	△ absolut (Anzahl)	△ relativ (in %)	○ absolut (Anzahl)	○ relativ (in %)	insgesamt absolut (Anzahl)	insgesamt relat (in %
Escherichia coli	9	50,0	4	33,3	3	50,0	16	44,9
Pseudomonas aeruginosa	5	27,7	6	50,0	4	66,6	18	50,0
Klebsiella pneumoniae	1	5,5	1	8,3	2	33,3	4	11,1
Enterobacter cloacae	2	11,1	3	25,0	1	16,6	6	16,6
Citrobacter freudii	1	5,5	-	-	-	-	1	2,7
Enterokokken	15	83,6	11	91,6	6	100,0	32	88,8

Tabelle 5 : Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Keimarten im untersuchten Patientengut insgesamt sowie bei den 3 Patientengruppen:

18 Fälle = Cefotaxim Monotherapie □

12 Fälle = Cefotaxim in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation △

6 Fälle = Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung ○

Berücksichtigt man die Angaben über die übliche physiologische Darmflora (Linzenmeier und Haralambie 1980), so ist festzustellen:

Augenfällig ist der relativ häufige Nachweis von Pseudomonas aeruginosa, wobei diese Keimspezies bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung und auch bei Patienten unter Therapie mit Cefotaxim mit zusätzlicher Antibiotikamedikation noch stärker vermehrt auftritt als bei Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie.
Relativ häufig tritt auch Enterobacter cloacae auf, bei den beiden anderen Gruppen häufiger als bei der Gruppe mit Cefotaxim-Monotherapie; seltener Klebsiella pneumoniae.
Auch die signifikante Häufung des Auftretens von Enterokokken, die im Rahmen dieser Studie häufiger nachgewiesen wurden als Escherichia coli, trat bei allen drei Patientengruppen gleichermaßen auf.
Während bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie diese Keimspezies schon bei 83,6% aller Patienten nachgewiesen wird, steigert sich dieser Wert bei den beiden anderen Patientengruppen auf ~90%.
Bei allen drei Gruppen wiesen jeweils über 80% der Patienten bis zu 3 Keimarten auf.

Weitere Angaben sind der nachfolgenden Darstellung, Tabelle 6, zu entnehmen:

Tabelle 6 : Anzahl der bei den untersuchten, hinsichtlich der Art der Antibiotikatherapie unterschiedenen Patienten identifizierten Keimarten

Anzahl der Keimspezies pro Patient	Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie (□)		Patienten mit Cefotaxim-(-Therapie) in Kombination mit zus. Antibiotikamedikation (△)		Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-vorbehandlung (○)	
	absolut (Anzahl)	relativ (in %)	absolut (Anzahl)	relativ (in %)	absolut (Anzahl)	relativ (in %)
0	1	5,5	1	8,3	-	-
1	5	27,7	1	8,3	1	16,6
2	8	44,0	5	41,6	1	16,6
3	4	22,2	5	41,6	3	50,0
4	-	-	-	-	1	16,6
5	-	-	-	-	-	-
Summe	18	100,0	12	100,0	6	100,0

b. Spezielle Ergebnisse

1. Zusammenstellung und Aufschlüsselung der quantitativen Ergebnisse

Zur Beurteilung der Keimsituation insgesamt und um Aussagen über das Resistenzverhalten der einzelnen Keime zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse jeder Stuhlprobenuntersuchung eines Patienten aufgelistet und mit für die Beurteilung wichtigen Daten (Aufnahme- und Probendatum, Art und Dosierung verabreichter Antibiotika) zusammen in der nachfolgenden Tabelle 7 aufgenommen.
Um Antibiotikaeinflüsse besser erfassen zu können, wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt:

1. Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie
2. Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation
3. Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotikavorbehandlung

Aus technischen Gründen wurde von den Keimkonzentrationen (Keimzahlen pro ml Faeces) der dekadische Logarithmus angegeben.

Tabelle 7 : Übersicht über Keimarten und den dekadischen Logarithmus ($\log_{10}$) der Keimzahl pro ml Faeces bei den einzelnen hinsichtlich der Art der Antibiotikatherapie in Gruppen geordneten Patienten

A) Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie (□ ; 18 Patienten)

Fall Nr.	Aufnahmedatum 1980	Datum der Probe	Escherichia coli				Pseudomonas aeruginosa				Enterobacter cloacae				Klebsiella pneumoniae				Citrobacter freundii				Enterokokken TKT	Cefotaxim mit Tagesdosis
			M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T		
4	21.02.	22.02.	9,7		8,3	4,3																	8,9	4g
		24.02.	8,6		7,3	3,3																	8,0	4g
		28.02.	4,0		3,6																		8,3	4g
5	21.02.	25.02.	3,3																				9,0	4g
7	29.02.	03.03.																					8,0	6g
		08.03.	3,3																				6,1	6g
10	13.02.	11.03.	5,3			4,4																	8,0	4g
		15.03.																					7,9	4g
13	07.03.	19.03.																					8,9	6g
		27.03.					5,3			5,3					6,0			5,6					9,6	6g
14	20.03.	29.03.																					7,3	6g
15	29.03.	02.04.	6,7																				7,0	4g
18	24.03.	27.03.	7,4			5,6																	5,0	4g
19	02.04.	03.04.	keine Keime nachweisbar !																					4g
20	01.04.	03.04.					5,4		3,9	5,3	5,6		3,9	5,3										4g
		09.04.									5,7		5,3	4,3										4g
22	10.05.	11.05.	7,0		6,7	6,9																		4g
23	16.04.	18.04.																					8,4	2g
		22.04.																					8,3	2g

Fall Nr.	Aufnahmedatum	Datum der Probe	Escherichia coli				Pseudomonas aeruginosa				Enterobacter cloacae				Klebsiella pneumoniae				Citrobacter freundii				Enterokokken TKT	Cefotaxim mit Tagesdosis
			M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T		
24		13.05.					6,7	6,6	6,6	5,6									7,3	4,0	7,3	3,7	8,7	2g
29	06.06.	11.06.																					5,7	4g
30	13.06.	15.06.									9,0	6,6	8,4	8,6									8,7	2g
		21.06.									9,1	6,0	8,0	4,3									9,0	2g
31	28.05.	17.06.									6,6	6,6	7,3										9,1	6g
35	03.07.	08.07.	7,2	4,4	4,7	4,3	5,3	4,7	5,1	4,9													8,9	4g
		13.07.					9,0	9,0	9,0	9,0													9,2	4g
36	07.07.	08.07.	9,7		7,6		7,7		4,6														8,6	4g
		15.07.	8,6		5,3		6,1		4,1														9,2	4g

B) Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation (△;12 Patienten)

Fall Nr.	Aufnahmedatum	Datum der Probe	Escherichia coli				Pseudomonas aeruginosa				Enterobacter cloacae				Klebsiella pneumoniae				Citrobacter freundii				Enterokokken TKT	Antibiotika mit Tagesdosis
			M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T		
1	18.02.	26.02.									7,3	7,0	7,0		7,3								8,0	Cefotaxim 4 g Tobramycin 80mg
2	05.02.	21.02.					6,7																8,4	Cefotaxim 1 g Co-Trimoxazol 1,92 g
		29.02.																					8,0	Cefotaxim 1 g Co-Trimoxazol 1,92 g
3	23.01.	27.02.					8,2	8,2	8,0	7,6													9,3	Cefotaxim 4 g Co-Trimoxazol 1,92 g
11	06.03.	11.03.	6,6			5,3	8,4		8,0	7,3													7,6	Cefotaxim 4 g Azlocillin 6 g
12	09.03.	12.03.							Keine Keime nachweisbar !															Cefotaxim 4 g Azlocillin 6 g
		17.03.							Keine Keime nachweisbar !															Cefotaxim 4 g Azlocillin 6 g
21	01.04.	04.04.																					6,0	Cefotaxim 2 g Azlocillin 4 g
25	24.05.	27.05.	5,3		5,2																		7,3	Cefotaxim 4 g Azlocillin 10 g
26	30.04.	24.05.	9,8			7,9	8,3		7,2														9,0	Cefotaxim 4 g Gentamicin 80mg
27	02.06.	13.06.	5,7			5,7																	7,6	Cefotaxim 4 g Gentamicin 80mg
28	23.05.	02.06.					7,9	6,8	8,0	7,7	6,3	5,6	5,9										8,4	Cefotaxim 4 g Azlocillin 4 g
32	05.06.	22.06.									7,0	5,4	7,0										8,2	Cefotaxim 4 g Azlocillin 4 g
33	27.06.	05.07.					9,3	8,6	9,3		9,0	8,8	9,0										8,6	Cefotaxim 2 g Tobramycin 40mg
		09.07.					8,7	8,7	8,7		7,3	6,6	6,6										9,0	Cefotaxim 2 g Tobramycin 40mg

Fall Nr.	Aufnahmedatum	Datum der Probe	Escherichia coli				Pseudomonas aeruginosa				Enterobacter cloacae				Klebsiella pneumoniae				Citrobacter freudii				Enterokokken TKT	Cefotaxim mit Tagesdosis	Art und Dauer der Antibiotika-Vorbehandlung
			M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T	M	C	A	T			
6	24.02.	26.02.	7,9		5,3	4,7	7,9		5,7						7,6		5,0						6,1	4 g	Cefuroxim 4,5g vom 24.-25.02.
8	19.01.	05.03.					8,4	8,3	8,3														8,6	2 g	Flucloxacillin 3 g (Dauer ?)
		09.03.					8,6	8,3	8,3														8,6	2 g	
		16.03.					8,7	8,6	8,6														8,1	2 g	
9	01.03.	06.03.					8,4		7,7	7,7					7,6		7,6	8,1					7,3	4 g	Doxycyclin 0,2 g vom 01.-05.03.
16	24.03.	28.03.					6,2	5,0	6,0															6 g	Cefazolin vom 24.-25.03.
		03.04.	4,0			4,0																	8,7	6 g	
17	25.03.	27.03.																					7,0	4 g	Co-Trimoxazol 1,92g 25.-26.03.
34	16.06.	06.07.	9,2	7,3	9,1						7,3		7,3										8,0	4 g	Azlocillin 6g+Cefoxitin 4g v. 16.-26.06.

2. Besonderheiten des Keimverhaltens einzelner Spezies

Im Rahmen der Auswertung der in Tabelle 7 wiedergegebenen Daten wurden für die in der vorliegenden Studie am häufigsten aufgetretenen Keimarten Übersichten erstellt, in denen die Häufigkeit des Keimnachweises und das Resistenzverhalten der Keime für die einzelnen Therapiegruppen getrennt gegenübergestellt sind.

Bei der Interpretation der Daten ist allerdings zu berücksichtigen, daß alle drei Patientengruppen - wenn auch in unterschiedlichem Maße - in sich ziemlich heterogen sind. Die Gruppe der Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie ist noch relativ homogen; hier kommt nur ein Antibiotikum, nämlich Cefotaxim, zur Anwendung, wenn auch in unterschiedlichen Tagesdosen (zwischen 2 und 6 Gramm). Hingegen treten bei der Gruppe mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation zu dem immer applizierten Cefotaxim mit Co-Trimoxazol, Azlocillin, Tobramycin und Gentamicin vier weitere Antibiotika aus unterschiedlichen Antibiotikagruppen, von denen jeweils eines mit Cefotaxim kombiniert wird. Auch hier werden von allen Antibiotika jeweils unterschiedliche Tagesdosen eingesetzt.

Bei der Gruppe der Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung geht der Cefotaxim-Therapie eine unterschiedlich lange Vorbehandlung mit einem anderen Antibiotikum voraus.
In der Vorbehandlungsphase wurden mit Azlocillin, Flucloxacillin, Cefazolin, Cefuroxim, Doxycyclin und Co-Trimoxazol insgesamt sechs verschiedene Antibiotika aus unterschiedlichen Antibiotikagruppen eingesetzt. Die Tagesdosen waren sowohl von Cefotaxim als auch von dem in der Vorbehandlungsphase eingesetzten Antibiotikum jeweils unterschiedlich.

Diese skizzierte Heterogenität in der Antibiotikatherapie erschwert die Beurteilung der Wirkung des einzelnen Pharmakons - im Rahmen der Untersuchung von Einflüssen, die auf die Wirkung des Cefotaxim zurückzuführen sind - auf die Darmflora in erheblichem Maße.

Tabelle 8 : Übersicht zu dem Keimverhalten von Escherichia coli

A. Escherichia coli

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Proben	M		C		A		T	
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie	18		9	50,0%	1	5,5%	4	22,2%	5	27,7%
		29	12	41,3%	1	3,4%	7	24,1%	6	20,6%
Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation	12		4	33,3%	-	-	2	33,3%	2	33,3%
		15	4	26,6%	-	-	2	13,3%	2	13,3%
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotikavorbehandlung	6		3	50,0%	1	16,6%	2	33,3%	2	33,3%
		9	3	33,3%	1	11,1%	2	22,2%	2	22,2%
Insgesamt	36		16	44,4%	2	5,5%	8	22,2%	9	25,0%
		53	19	35,8	2	3,7%	11	20,7%	10	18,8%

Während bei darmgesunden, nicht hospitalisierten Individuen praktisch jede Stuhlprobe E.coli enthält, ist der Anteil der Patienten mit positivem E.coli-Nachweis bei dem untersuchten Patientengut deutlich geringer.

Enthalten bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie noch ca. 41% der Proben E.coli, so sinkt der Anteil von Proben mit positivem E.coli-Nachweis bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung auf ca. 33% und bei den Patienten mit Cefotaxim-(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikatherapie auf ca. 27%.

Als Ursache für die bei allen 3 Gruppen festzustellende Verminderung von E.coli ist ein Einfluß der Cefotaxim-Therapie zu diskutieren. (Das Fehlen einer Referenzgruppe unter gleichen Umweltbedingungen aber ohne Antibiotikatherapie macht allerdings die Abgrenzung gegenüber Milieueinflüssen schwierig.)

Das Resistenzverhalten von E.coli erwies sich als uneinheitlich. Insgesamt waren knapp über 20% aller E.coli-haltigen Proben gegenüber Ampicillin resistent, etwas unter 20% gegenüber Tetrazyklin. Dies steht in einer guten Übereinstimmung mit der heute üblichen epidemio-

logischen Resistenzsituation. Deutlich wirksamer war das Cefotaxim; weniger als 4% aller Proben enthielten einen gegenüber Cefotaxim resistenten E.coli-Stamm. (Letzteres bezieht sich auf den Anteil der E.coli-Stämme, die auf den Platten mit einem Zusatz von 10µg/ml Cefotaxim noch ein Wachstum zeigten.)

Bemerkenswert erscheint die relative Gleichförmigkeit des Verhaltens von E.coli bei den drei, einer unterschiedlichen Antibiotikamedikation unterzogenen Patientengruppen:
Weder bezüglich der Häufigkeit des E.coli-Nachweises noch in Bezug auf das Resistenzverhalten zeigen sich wirklich signifikante Unterschiede.

B. Pseudomonas aeruginosa

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Proben	M		C		A		T	
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie	18		5	27,7%	2	11,1%	4	22,2%	4	22,2%
		29	8	27,5%	4	13,7%	7	24,1%	6	20,6%
Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation	12		6	50,0%	3	25,0%	5	41,6%	3	25,0%
		15	7	46,6%	4	26,6%	6	40,0%	3	20,0%
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotikavorbehandlung	6		4	66,6%	2	33,3%	4	66,6%	1	16,6%
		9	6	66,6%	4	44,4%	6	66,6%	1	11,1%
Insgesamt	36		15	41,6%	7	19,4%	13	36,1%	8	22,2%
		53	21	39,6%	12	22,6%	19	35,8%	10	18,8%

Pseudomonas aeruginosa wird im allgemeinen der transienten Darmflora zugerechnet und ist bei darmgesunden, nicht hospitalisierten Patienten selten nachweisbar. [In diesem Zusammenhang erscheint aber der Hinweis auf die Ergebnisse mehrerer Studien wichtig, die bei Patienten einer Intensivstation, welche aber dort keiner Antibiotikamedikation unterzogen wurden, einen Pseudomonas aeruginosa-Nachweis in 5 - 50% aller Fälle ergaben (Knothe, persönlicher Hinweis 1982).]

Bei der untersuchten Patientengruppe wurde Pseudomonas aeruginosa hingegen sehr häufig - insgesamt etwa genauso häufig wie E.coli - nachgewiesen. Hierbei ergeben sich aber bezüglich der drei, hinsichtlich der Antibiotikatherapie unterschiedenen, Patientengruppen zum Teil deutliche Unterschiede. Bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie wird Pseudomonas aeruginosa mit ~27% noch deutlich seltener nachgewiesen als E.coli (vergleichsweise in ~41% aller Proben). Hingegen kehren sich bei den beiden anderen Gruppen die Verhältnisse um:
Bei den Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation steht einem positiven Pseudomonas-Nachweis in ~47% ein positiver E.coli-Nachweis in nur ~27% aller Proben gegenüber. Ähnlich die Verhältnisse bei Patienten unter Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung: Pseudomonas aeruginosa-Nachweis in ~67% gegenüber E.coli-Nachweis in ~33%.

Die recht ausgeprägte Häufigkeit des Pseudomonas aeruginosa-Nachweises läßt die Vermutung zu, daß Cefotaxim gegenüber Pseudomonas aeruginosa weniger gut wirksam ist. So liegt bekanntlich die durchschnittliche minimale Hemmstoffkonzentration von Cefotaxim gegenüber Pseudomonas aeruginosa bei 24,0µg/ml.

Im Rahmen der vorliegenden Studie kann ferner nicht gezeigt werden, daß die Kombination des Cefotaxims mit zusätzlicher Antibiotikamedikation in jedem Falle zu einer Reduktion des Pseudomonas aeruginosa-Anteils führt (hierzu wird im Rahmen der Diskussion noch einiges zu sagen sein, vgl. Abschnitt IV).

Noch schlechtere Ergebnisse bringt allerdings die Antibiotika-Vorbehandlung mit nachfolgender Cefotaxim-Monotherapie (s. auch hierzu Abschnitt IV).

Das Resistenzverhalten von Pseudomonas aeruginosa ist bei den drei Patientengruppen z.T. unterschiedlich ausgeprägt.
Am häufigsten wurde insgesamt eine Resistenz gegenüber Ampicillin festgestellt, wobei der Anteil resistenter Stämme bei der einer Cefotaxim-Therapie in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation unterzogenen Patientengruppe und mehr noch bei der (Patientengruppe) unter Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung

höher war als bei der Gruppe unter Cefotaxim-Monotherapie.

Bezüglich Cefotaxim ist festzustellen, daß es bei der Patientengruppe unter Cefotaxim-Monotherapie deutlich das wirksamste Antibiotikum ist, d.h. daß gegenüber Ampicillin und Tetracyclin deutlich mehr Pseudomonas aeruginosa-Stämme in-vitro Resistenzen zeigen als gegenüber Cefotaxim.
Schon bei der Patientengruppe mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation und ausgeprägter bei Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung erweist sich Tetracyclin wirksamer als Cefotaxim; gegenüber Ampicillin treten aber in jedem Falle noch mehr Resistenzen auf.

Tabelle 10: Übersicht zu dem Keimverhalten von Enterobacter cloacae

C. Enterobacter cloacae

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Proben	M		C		A		T	
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie	18		3	16,6%	2	11,1%	3	16,6%	2	11,1%
		29	5	17,2%	3	10,3%	5	17,2%	4	13,7%
Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation	12		4	33,3%	4	33,3%	4	33,3%	-	-
		15	5	33,3%	5	33,3%	5	33,3%	-	-
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotikavorbehandlung	6		1	16,6%	-	-	1	16,6%	-	-
		9	1	11,1%	-	-	1	11,1%	-	-
Insgesamt	36		8	22,2%	6	16,6%	8	22,2%	2	5,5%
		53	11	20,7%	8	15,9%	11	20,7%	4	7,5%

Enterobacter cloacae - wie Pseudomonas aeruginosa und Klebsiella pneumoniae- der transienten Darmflora zuzuordnen, gehört zu den im Rahmen der Studie häufiger nachgewiesenen Keimen.

Am häufigsten wird Enterobacter cloacae bei Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation nachgewiesen (~33%), seltener bei Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie (~17%) und Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung (~11%).
Die gleichzeitige Applikation von mehreren Antibiotika (unter Einschluß von Cefotaxim) scheint das Vorkommen von Enterobacter cloacae zu begünstigen.
Bezüglich des Resistenzverhaltens schneidet Ampicillin erneut am schlechtesten ab.
Hinsichtlich Cefotaxim ist die Situation in den einzelnen Gruppen jeweils unterschiedlich ausgeprägt:
Relativ selten ist eine Resistenz in der Gruppe der Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie zu beobachten (~10% der Proben), Tetracyclin ist aber fast ebenso wirksam.
Wesentlich schlechter wirkt Cefotaxim in der Gruppe der Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation, während in ~33% der Proben gegenüber Cefotaxim resistente Enterobacter cloacae-Keime nachgewiesen wurden, tritt gegenüber

Tetracyclin keine Resistenz auf. Bei dieser Gruppe ist Ampicillin ebenso wirksam wie Cefotaxim.
In der Gruppe mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung erweist sich Cefotaxim demgegenüber als wesentlich wirksamer: kein Enterobacter cloacae-Stamm ist gegen Cefotaxim resistent; gleiches gilt aber auch für Tetracyclin.

Tabelle 11 : Übersicht zu dem Keimverhalten von Klebsiella pneumoniae

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Proben	M		C		A		T	
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie	18		1	5,5%	-	-	-	-	-	5,5%
		29	1	3,4%	-	-	-	-	1	3,4%
Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation	12		1	8,3%	-	-	-	-	-	-
		15	1	6,6%	-	-	-	-	-	-
Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotikavorbehandlung	6		2	33,3%	-	-	2	33,3%	1	16,6%
		9	2	22,2%	-	-	2	22,2%	1	11,1%
Insgesamt	36		4	11,1%	-	-	2	5,5%	2	5,5%
		53	4	7,5%	-	-	2	3,7%	2	3,7%

Klebsiella pneumoniae wurde im Rahmen der Studie wesentlich seltener nachgewiesen als Pseudomonas aeruginosa und auch deutlich weniger häufig als Enterobacter cloacae.

Auch hier bestehen gewisse Unterschiede bezüglich der drei einer unterschiedlichen Antibiotikatherapie unterzogenen Gruppen. Während sowohl bei der Gruppe der Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie als auch bei der der Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation Klebseiella pneunomiae nur sporadisch nachzuweisen ist (jeweils bei nur einem Patienten), ist bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotikavorbehandlung Klebsiella pneumoniae doch - vor allem relativ zu der geringen Gesamtzahl von Patienten und Proben - etwas häufiger nachweisbar (2 Proben entsprechend 22 % aller Proben). Da alle gefundenen Klebsiella pneumoniae-Stämme in vollem Umfang gegenüber Cefotaxim empfindlich sind, setzt allem Anschein nach vor allem eine Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung die hervorragende in-vitro Wirksamkeit des Cefotaxim in-vivo herab.

Bezüglich des Resistenzverhaltens ist, wie bereits angesprochen, die hervorragende Wirksamkeit des Cefotaxim hervorzuheben: bei keiner der drei Patientengruppen fand sich ein Cefotaxim-resistenter Klebsiella pneumoniae-Stamm.

Gegenüber Tetracyclin resistent erwies sich sowohl in der Gruppe der Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie als auch bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung jeweils eine Probe. Ampicillin gegenüber traten nur in der Gruppe der Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie Resistenzen auf (zwei Proben, was ~22% aller Proben entspricht); in den anderen beiden Therapiegruppen wurden keine Ampicillin-resistenten Stämme gefunden.

Tabelle 12 : Übersicht zu dem Keimverhalten der Enterokokken

E. Enterokokken

		Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie		Patienten mit Cefotaxim-(-Therapie)in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation		Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung		Insgesamt	
Anzahl der Patienten		18		12		6		36	
Anzahl der Proben			29		15		9		53
Patienten bzw. Proben mit Enterokokken-Nachweis (TKT)	absolut (Zahl)	15	25	11	13	6	8		32
	relativ (in %)	83,3%	86,2%	91,6%	86,6%	100%	88.8%	88,8%	86,7%

Enterokokken wurden im Rahmen dieser Studie häufiger als jede andere Keimart nachgewiesen. Bei allen drei Therapiegruppen wurden Enterokokken übereinstimmend in über 85% aller Proben nachgewiesen.

Diese relative Gleichförmigkeit in Verbindung mit dem durchgängigen Auftreten von Enterokokken während des gesamten Untersuchungszeitraumes (s.Abbildung 5, S.48) machen den Einfluß von Hospitalisierungsphänomenen wahrscheinlich.
Bezüglich des Problems - Einsatz von Cefotaxim, Verhalten der Enterokokken - sind später (vgl. Abschnitt IV) noch einige Anmerkungen zu machen.
Insgesamt gesehen machen aber das Fehlen einer Vergleichsgruppe unter gleichen Milieubedingungen bzw. das Fehlen von Stühlen der gewählten Probanten, die vor Einsetzen der Antibiotikatherapie abgesetzt wurden, endgültige Aussagen schwierig.

3. Verteilungsmuster der einzelnen Keimarten im Untersuchungszeitraum

Da es für die Beurteilung des Keimverhaltens der einzelnen Spezies (z.B. im Hinblick auf Hospitalisierungsphänomene) wertvoll sein kann, ihr Verteilungsmuster im Untersuchungszeitraum zu kennen, wurden in den Abbildungen 1 - 5 für jede der im Rahmen der vorliegenden Studie öfters gefundenen Keimarten die positiven Befunde über den gesamten Untersuchungszeitraum aufgetragen, und zwar wurden erfaßt:

A. Escherichia coli (1)
B. Pseudomonas aeruginosa (2)
C. Enterobacter cloacae (3)
D. Klebsiella pneumoniae (4)
E. Enterokokken (5)

Zeichenerläuterung zu den nachfolgenden Abbildungen 1 - 5 :

= Tage, an denen der betreffende Keim nachgewiesen wurde

= Tage zwischen zwei positiven Befunden bei demselben Patienten

Abbildung 1 : Verteilungsmuster von Escherichia coli während des gesamten Untersuchungszeitraums

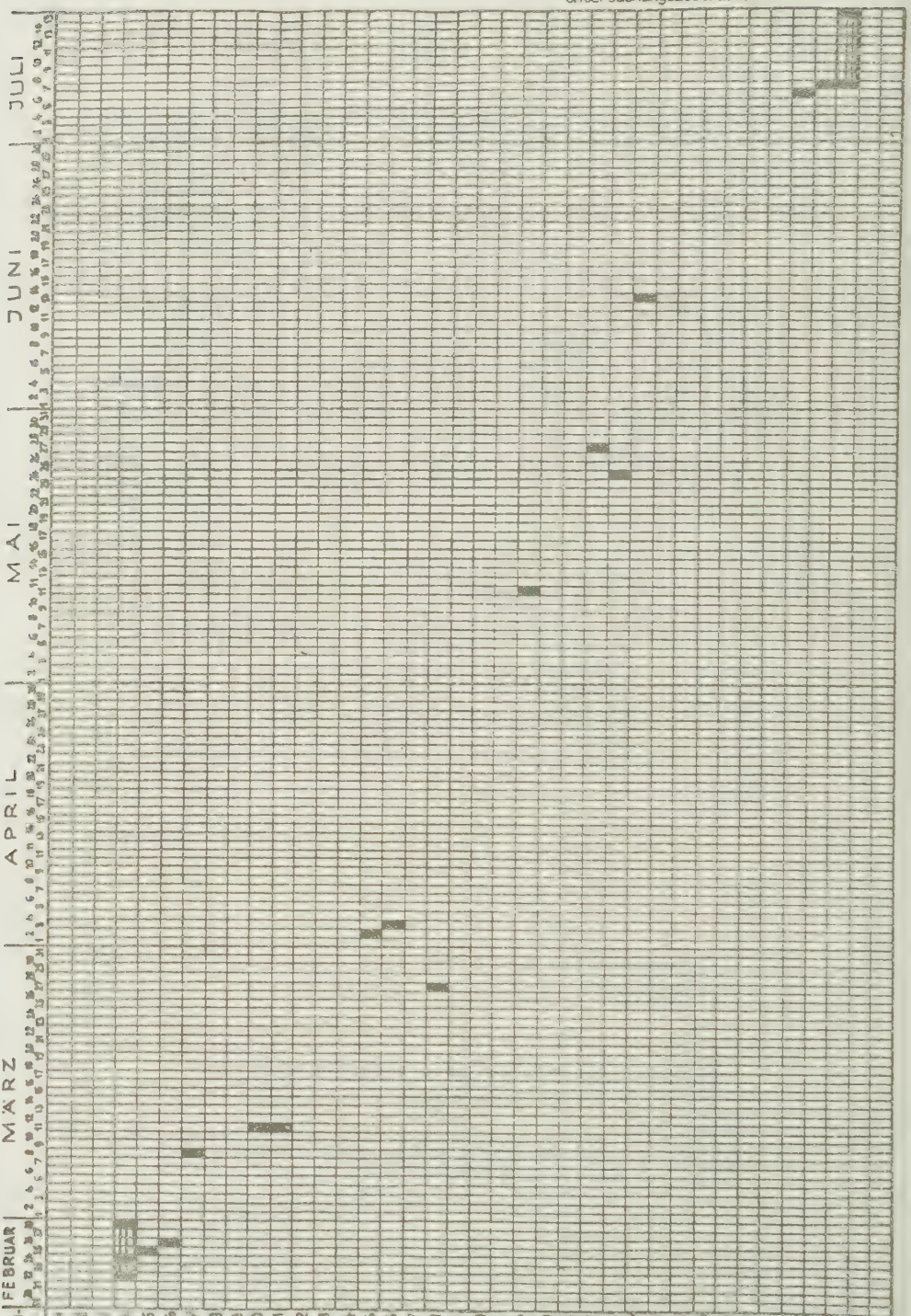


Abbildung 2 : Verteilungsmuster von Pseudomonas aeruginosa während des gesamten Untersuchungszeitraums

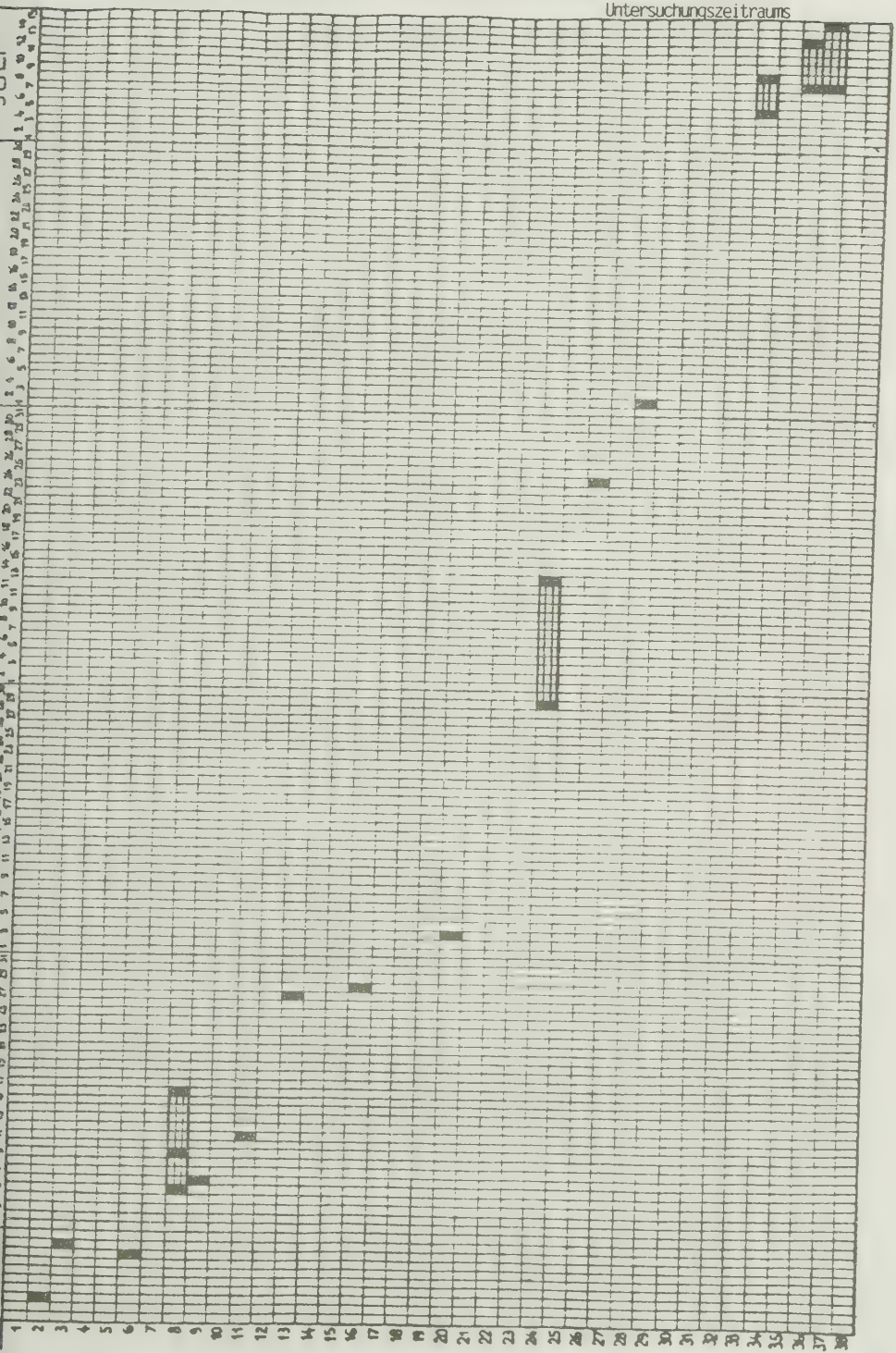


Abbildung 3 : Verteilungsmuster von Enterobacter cloacae während des gesamten Untersuchungszeitraums

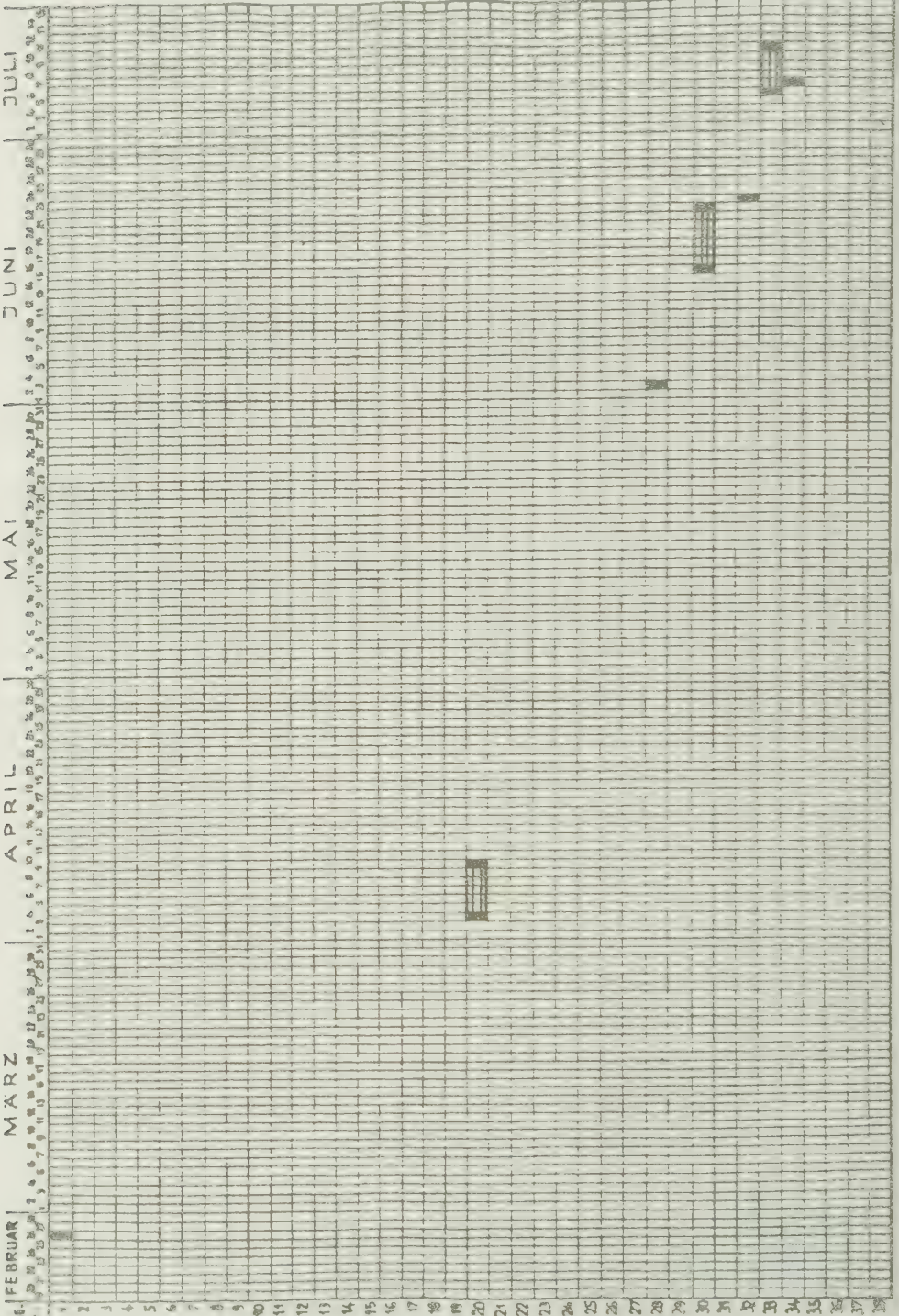


Abbildung 4: Verteilungsmuster von Klebsiella pneumoniae während des gesamten Untersuchungszeitraums

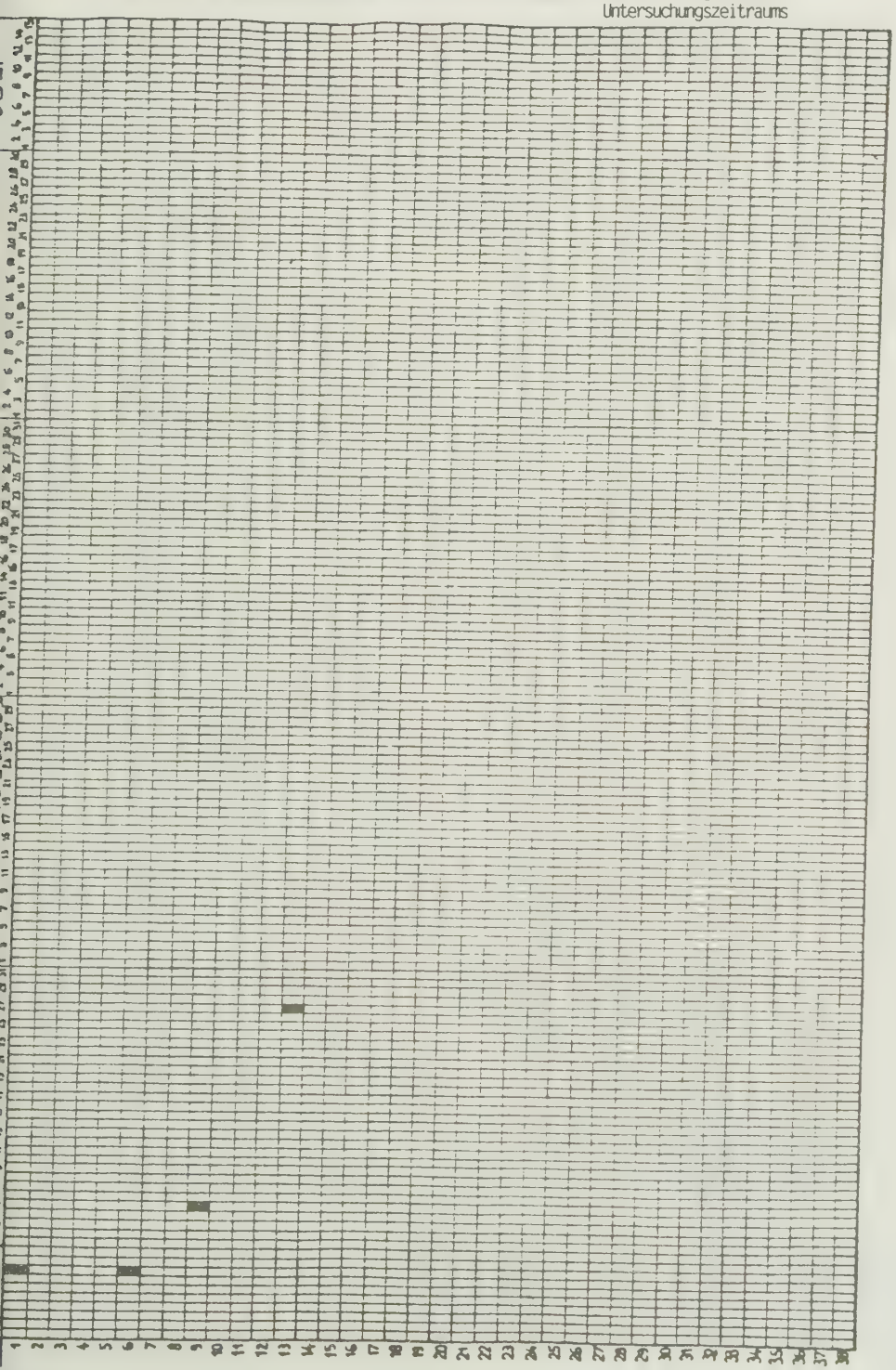
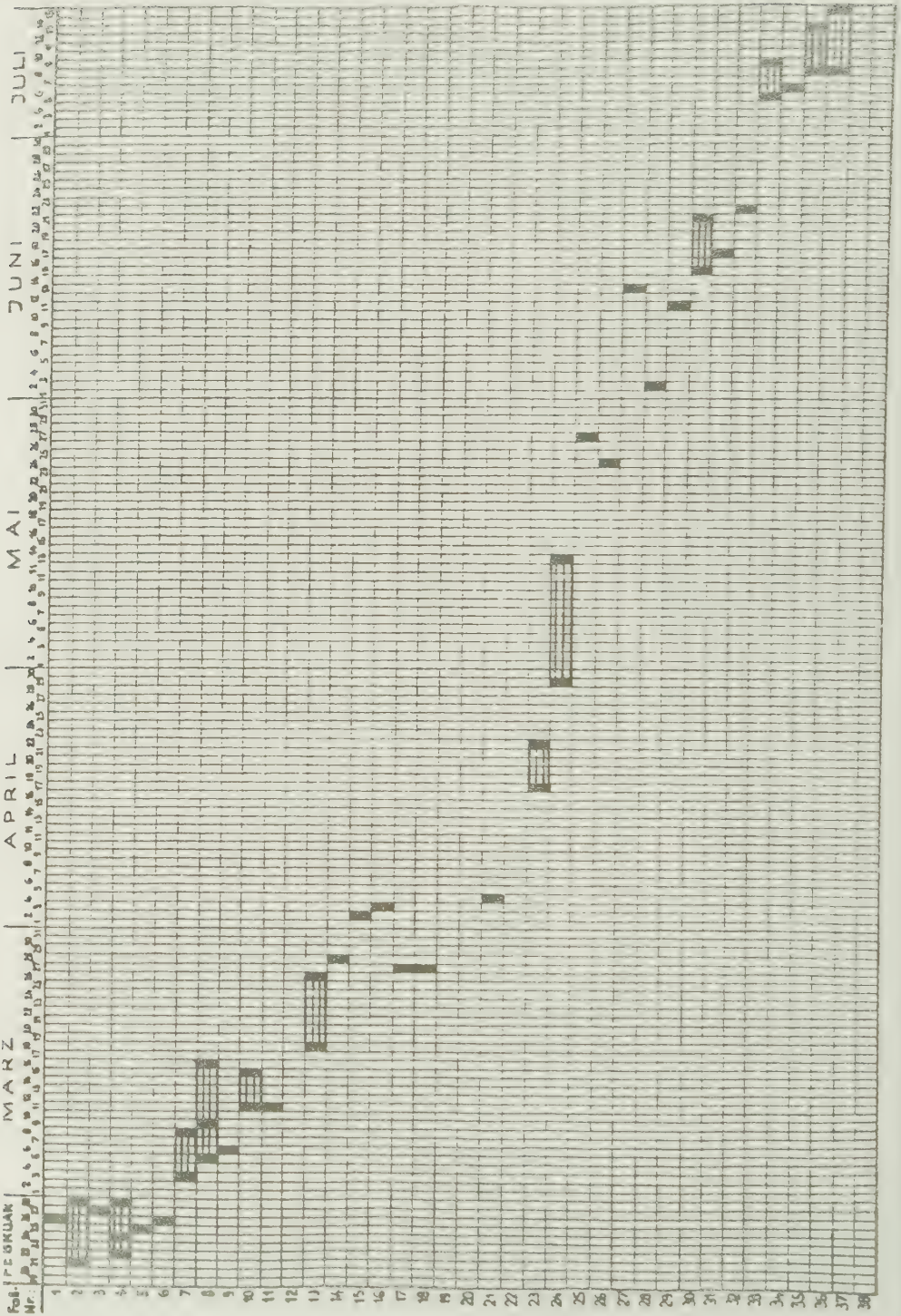


Abbildung 5 : Verteilungsmuster der Enterokokken während des gesamten Untersuchungszeitraums



IV. Diskussion

Die Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der in der Einleitung angeführten Fragestellung erwies sich in verschiedener Hinsicht als äußerst schwierig. Es trat zunächst das Problem auf, daß nur die Hälfte der Patienten einer Cefotaxim-Monotherapie unterzogen worden war, während die andere Hälfte zuvor oder gleichzeitig mit einem oder mehreren Antibiotika aus anderen Stoffklassen behandelt worden war. Die Einteilung dieser Patienten in die Gruppen

"Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation" und

"Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung"

erlaubte einerseits die Berücksichtigung dieser Patienten und machte andererseits die Abgrenzung von Effekten einer reinen Cefotaxim-Therapie gegenüber solchen, die durch eine Behandlung, in deren Verlauf weitere Antibiotika eingesetzt wurden, hervorgerufen werden, möglich.

Das Fehlen einer Referenzgruppe unter gleichen Milieubedingungen, aber ohne Antibiotikamedikation bzw. das

Fehlen von Stuhlproben der untersuchten Patienten, die vor Einsetzen einer Antibiotikatherapie gewonnen wurden, erschwert die unterscheidende Interpretation von Einflüssen einer Antibiotikamedikation gegenüber anderen Milieueinflüssen.

Erinnert sei auch an die Heterogenität des Patientengutes; die Patienten kamen von verschiedenen Stationen, waren verschiedener Altersklassen zugehörig und hatten verschiedenartige Erkrankungen.
Insgesamt gesehen kann man Aussagen über die Ursachen der vorgefundenen Keimsituation nur mit Vorsicht und unter Einbeziehung der dargestellten Interferenzmöglichkeiten machen.

Bezüglich des Keimverhaltens von Escherichia coli fiel die Reduktion der E.coli-Flora bei allen drei Patientengruppen auf. Hierfür ist das Cefotaxim verantwortlich, dessen gute in vitro-Wirksamkeit gegenüber E.coli auch in dieser Studie bestätigt wurde.
Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Lambert-Zechovsky et.al., der in zwei auf pädiatrischem Krankengut basierenden Studien (1980, 1981) ebenfalls eine z.T. erhebliche Reduktion der E.coli-Flora unter Therapie mit Cefotaxim feststellte. In diesem Zusammenhang erscheint noch interessant, daß K. Kasai et.al. (1980) bei einer experimen-

tellen Studie, bei der die Wirkung intravenös applizierten Cefotaxims auf die Stuhlflora von Ratten untersucht wurde, ebenfalls eine Reduktion der E.coli-Flora feststellten.
Bezüglich des Resistenzverhaltens ist, wie schon erwähnt, die gute Wirksamkeit des Cefotaxim bemerkenswert. Es traten nur ganz sporadisch gegenüber Cefotaxim resistente E.coli-Stämme auf. Die gute Wirksamkeit des Cefotaxim gegenüber Escherichia erscheint auch für die Praxis von großer Bedeutung, wenn man an die wichtige Rolle denkt, die E.coli als Erreger nosokomialer Infektionen spielt.

Fast umgekehrt wie bei Escherichia coli sind die Verhältnisse bei Pseudomonas aeruginosa. Hier ist der Anteil von Pseudomonas aeruginosa gegenüber darmgesunden, nichthospitalisierten Patienten deutlich erhöht. Dieser Anstieg ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine Folge der Cefotaxim-Therapie, das zum Teil auch im Rahmen dieser Studie eine schlechte in vitro-Aktivität gegenüber Pseudomonas aeruginosa zeigt. Die schlechte Wirksamkeit des Cefotaxim gegenüber Pseudomonas aeruginosa wird auch von Stille und Simon (1982) betont.

Die z.T. beschriebene Überlegenheit einer Kombination von Cefotaxim mit anderen Antibiotika (besonders

Gentamicin, Tobramycin, Azlocillin) bezüglich Pseudomonas aeruginosa konnte im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Interessant erscheint aber in diesem Zusammenhang, daß insgesamt gesehen die Kombination von Cefotaxim mit einem Acylureidopenicillin (Azlocillin) vergleichsweise bessere Ergebnisse bringt als die mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin). So ist bei einem Drittel der Patienten, die mit einer Kombination von Cefotaxim und Azlocillin behandelt wurden, Pseudomanas aeruginosa nachweisbar; vergleichsweise bei der Hälfte der Patienten unter Kombinationstherapie mit Cefotaxim und Tobramycin bzw. Gentamicin.
(Ergänzend muß aber erwähnt werden, daß bei den Patienten, die trotz einer Kombination von Cefotaxim und Azlocillin bzw. Gentamicin oder Tobramycin Pseudomonaden aufweisen, in jedem Falle Krankheitsbilder - 2 Fälle von CML, Zustand nach Sepsis, Hemicolektomie wegen Colon Ca - vorlagen, die auf eine hochgradige Abwehrschwäche schließen lassen.)
Eine Vorbehandlung mit anderen Antibiotika erbrachte keine Verbesserung der Ergebnisse, wobei aber außer Azlocillin kein Antibiotikum verwendet wurde, das als besonders wirksam gegenüber Pseudomonas gilt. Bei dem mit Azlocillin vorbehandelten Patienten wurde Pseudomonas nicht (mehr) nachgewiesen.

Bezüglich des Auftretens von Cefotaxim-resistenten Pseudomonas aeruginosa-Stämmen erscheint es interessant, daß solche vor allem bei den beiden Patientengruppen auftraten, bei denen Cefotaxim zusammen mit oder nach der Applikation weiterer Antibiotika verabreicht wurde.

Insgesamt gesehen bestätigt die Studie die schon mehrfach beschriebene schlechte Wirksamkeit des Cefotaxims gegenüber Pseudomonas aeruginosa.

Zu den im Rahmen der Studie häufiger nachgewiesenen Keimen gehört auch Enterobacter cloacae, deren gehäufter Nachweis vor allem durch die Gruppe der Patienten mit Cefotaxim (-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation beeinflußt wird; hier wird Enterobacter cloacae z.T. deutlich häufiger nachgewiesen als bei den beiden anderen Gruppen. Neben dieser Häufung fällt bei der Gruppe der Patienten mit Cefotaxim(-Therapie) in Kombination mit zusätzlicher Antibiotikamedikation ferner auf, daß hier die meisten Resistenzen gegenüber Cefotaxim auftreten; für beide Sachverhalte sind als Ursachen Einflüsse der Kombinationstherapie zu diskutieren.
Wesentlich seltener wird Enterobacter cloacae, relativ gesehen, bei den Patienten mit Cefotaxim-Monotherapie

nachgewiesen. Hier treten auch nur sporadisch Cefotaxim-resistente Stämme auf; das Auftreten von Cefotaxim-resistenten Enterobacter-Stämmen wird auch von Knothe und Dette (1982) beschrieben. Bei der Gruppe der Patienten unter Cefotaxim-Monotherapie nach Antibiotika-Vorbehandlung wird Enterobacter cloacae insgesamt nur sporadisch nachgewiesen; gegenüber Cefotaxim resistent ist kein Stamm.

Insgesamt gesehen liegt die Wirksamkeit des Cefotaxim gegenüber Enterobacter cloacae im Rahmen dieser Studie zwischen der guten gegen E.coli und der relativ schlechten gegenüber Pseudomonas aeruginosa, wobei z.T. deutliche Unterschiede bei den einzelnen Therapiegruppen vorliegen.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, daß Stille und Simon (1982) Lamoxactam - einen Vertreter der "Cefotaxim-Gruppe" (s.S.5) als gegenüber Enterobacter cloacae in vitro relativ gut wirksam einschätzen; dieses Prädikat erhält Cefotaxim nicht.

Gegenüber Klebsiella pneumoniae erwies sich auch Cefotaxim (sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination oder nach der vorherigen Verabreichung anderer Antibiotika) als sehr gut wirksam. Dieser Keim wurde überhaupt

nur sporadisch nachgewiesen; Resistenzen traten gegenüber Cefotaxim in keinem Falle auf. Auch Knothe und Dette sowie Stille und Simon (beide 1982) weisen auf die gute Wirksamkeit des Cefotaxims gegenüber Klebsiella pneumoniae hin.

Mit Abstand am häufigsten von allen Keimarten wurden im Rahmen dieser Studie Enterokokken nachgewiesen. Hierbei ergaben sich bei den drei Patientengruppen keine Unterschiede.
Einen Anstieg der Enterokokken-Konzentration unter Cefotaxim-Therapie konnten auch Lambert-Zechovsky et al. (1980) bei ihrem pädiatrischen Krankengut feststellen. Daschner et al.(1982) kommen in ihrer Studie zu dem Schluß, daß Cephalosporine (auch das Cefotaxim) keine Enterokokken-Antibiotika sind. Auch sie hatten einen Anstieg des Enterokokken-Anteils unter Therapie mit Cephalosporinen (Cefotaxim) festgestellt. Knothe und Dette (1982) sprechen von einer generellen Unwirksamkeit der neueren Cephalosporine (inklusive Cefotaxim) gegenüber Enterokokken.
Die Gesamtheit dieser Aussagen - sowie die Ergebnisse der Studie - führen zu dem Schluß, daß der gehäufte Enterokokken-Nachweis eine Folge der Cefotaxim-Therapie ist. Die geringe Wirksamkeit des Cefotaxim gegenüber Enterokokken führt zur Möglichkeit der Überwucherung. Es

besteht die Gefahr des infektiösen Hospitalismus. So ist die Möglichkeit des Auftretens von nach Umständen schweren Enterokokkeninfektionen gegeben. Laut Daschner et al. (1982) stehen die Enterokokken im Erregerspektrum krankenhaus-erworbener Infektionen an dritter Stelle (nach Staph. areus und E.coli).

V. Zusammenfassung

Während der Monate Februar bis Juli 1980 wurden die Stuhlproben von 36 Patienten, die während dieser Zeit auf verschiedenen Stationen des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main behandelt wurden, untersucht.

Die vorgefundenen Keime wurden isoliert, identifiziert und ausgezählt.
Außerdem wurde das Resistenzverhalten der verschiedenen Erregerstämme gegenüber Cefotaxim und vergleichend gegenüber Ampicillin und Tetracyclin geprüft.
Von alleinigem Interesse waren bei dieser Studie Enterobacteriacae, Keime der Pseudomonas-Gruppe sowie Enterokokken.

Escherichia coli wurde bei 16, Pseudomonas aeruginosa bei 15, Enterobacter cloacae bei 7, Klebsiella pneumoniæ bei 4, Citrobacter freudii bei 1 Patienten gefunden. Bei 2 Patienten konnte kein Darmkeim nachgewiesen werden.

Gegenüber E.coli erwies sich Cefotaxim als sehr wirksam; es traten auch wenige gegen Cefotaxim resistente

E.coli-Stämme auf.

Schlechter war die Wirksamkeit des Cefotaxim gegenüber Pseudomonas aeruginosa. Der Keim wurde häufiger als bei darmgesunden, nicht hospitalisierten Patienten nachgewiesen. Es traten relativ viele Cefotaxim-resistente Stämme auf.

Als ausgesprochen wirksam erwies sich Cefotaxim gegenüber Klebsiella pneumoniae. Der Keim trat nur noch sporadisch auf,Cefotaxim-resistente Stämme wurden nicht beobachtet.

Eine mittlere Wirksamkeit zeigte Cefotaxim gegenüber Enterobacter cloacae; es bestanden zum Teil nicht unerhebliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen bei den verschiedenen Therapiegruppen.

Am häufigsten wurden im Rahmen der Studie Enterokokken nachgewiesen, eine Folge der schlechten Wirksamkeit von Cefotaxim gegenüber dieser Keimspezies.

Literaturverzeichnis

Cook, E.M.; Ewins, S. and Snotter, R.A.

Changing faecal population of E.coli in hospital medical patients.
Brit. med. J.4(1969) 593

Daschner, F.; Just H.-M.; Reufart, D. und Beckert, A.

Staphylokokken- und Enterokokkeninfektionen - Ältere Cephalosporine wirksamer gegen Staphylokokken als neuere.
Klinikarzt 11/82 1121

Hoffmann, K.

Bakterielle Besiedlung des menschlichen Darmes.
Dr. A. Hüthig-Verlag, Heidelberg (1966)

Kasei, K.; Arai, S.; Miyamoto, M. und Sagaguchi, T.

Effects of intravenously administered cefotaxime on bacterial flora in rat faeces.
Development Laboratories Japan

Knothe, H.

Darmflora und Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung der Tetracycline.
Dtsch. med. Wschr. 88 1469-1477 (1963)

Knothe, H. und Wiedemann,B.

Die Wirkung von Ampicillin auf die Darmflora des Menschen.
Zbl. Bakt. I Orig. 197: 234-243 (1965

Knothe, H. und Dette, G.A.

The currant state of cephalosporine antibiotics.
Microbiological aspects 1982

Knothe, H.

Persönliche Mitteilung 1982

Lambert-Zechovsky, N.; Bingen, E.; Proux, M.C.; Aufrant, C. und Matthieu, H.

Effets du cefotaxime sur l'ecosystème bactérien intestinal de l'enfant.

La Nouvelle Presse Médicale, 26 février 1981, 10, pp 553-555

Lambert-Zechovsky, N.; Aufrant, C.; Bingen,E.; Blum, C.; Proux, M.C. und Matthieu H.

Cefotaxime in children: efficiency, tolerance and effect on the intestinal bacterial flora

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1980) Suppl. A 235-242

Linzenmeier, G. und Halambie, E.

Zur gegenwärtigen Kenntnis der Stuhlflora mit Hinweisen auf die praktische Diagnostik von Eubiose und Dysbiose.

Ärztl. Labor 26: 84-92 (1980)

Seeliger, H.P.-R.; Schroeter, G. und Knothe, H.

Der Einfluß der Antibiotika auf die Darmflora des Menschen.

Zbl. Bakt. I Ref.: 363-406 (1970)

Simon, C. und Stille, W.

Antibiotika-Therapie, 5. Aufl.
Schattauer-Verlag Stuttgart 1982

Wiedemann, B. und Knothe, H.

Untersuchungen über die Stabilität
der Koliflora des gesunden Menschen.
Arch. Hyg. 153: 342f (1969)

Schlußwort

Zum Abschluß der Dissertation möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. H. Knothe sehr dafür danken, daß er mich als Doktorand angenommen hat und mir für die Durchführung des praktisch-experimentellen Teils der vorliegenden Studie die Arbeitsmittel in seiner Abteilung zur Verfügung gestellt hat.

Durch die wohlwollende Betreuung konnten die Versuche zügig durchgeführt und abgeschlossen werden.

Beim Abfassen der Arbeit war ich froh, in allen wichtigen Fragen auf seine wissenschaftliche Beratung zurückgreifen zu können. Ich hoffe, ihn dabei nicht zu stark belastet zu haben.

Lebenslauf

Am 02.08.1955 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Helmut R e u s und seiner Ehefrau Rosa Maria Reus geb.Bott in Hanau am Main geboren.

Von 1962 - 1966 besuchte ich die Pestalozzi-Grundschule in Hanau, von 1966 - 1975 die Otto Hahn-Gesamtschule, ebenfalls in Hanau, wo ich am 05.06.1975 die Reifeprüfung ablegte.

Am 01.10.1975 immatrikulierte ich mich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main und legte am 22.03.1978 die Ärztliche Vorprüfung und am 22.03.79 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Frankfurt ab.

Nachdem mich Herr Prof. Dr. med. Knothe als Doktorand angenommen hatte, führte ich unter seiner Leitung in den Monaten Februar bis August 1980 den praktisch-experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit in der Abteilung für Medizinische Mikrobiologie des Zentrums der Hygiene der J.W.Goethe-Universität Frankfurt durch.

Am 20.03.1981 legte ich den Zweiten Abschnitt, am 06. und 27.04.1982 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung jeweils in Frankfurt ab.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 30.04.1982 erteilt.

Seit dem 02.08.1982 bin ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr (Marine) tätig.

Hanau, 15.12.1982

Hartmut Reus

Heimatanschrift:

Hartmut Reus
Linckestr. 1
6450 Hanau

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

"Das Verhalten der Darmflora unter Therapie mit Cefotaxim"

in der Abteilung für Medizinische Mikrobiologie des Zentrums der Hygiene der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Knothe ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hanau, 15.12.1982

Hartmut Reus

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353